

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-9476

(43) 公開日 平成6年(1994)1月18日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 45/70		7457-4H		
A 6 1 K 31/12	ABE	8413-4C		
	ADU	8413-4C		
C 0 7 C 49/83		Z 7457-4H		
49/84	F	7457-4H		

審査請求 未請求 請求項の数9(全18頁) 最終頁に続く

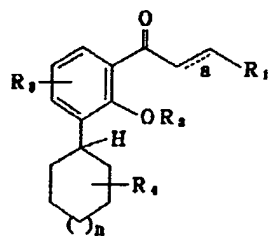
(21) 出願番号	特願平5-4720	(71) 出願人	590000433 ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国、フランクフルト・ア ム・マイン (番地無し)
(22) 出願日	平成5年(1993)1月14日	(72) 発明者	ラマチャンドラ・ガナパティ・ナイク インド国ボンベイ400082、ムランド、ダル ガロード、ヘキストクオーターズ エムー 4
(31) 優先権主張番号	92100664:9	(72) 発明者	バイラス・ナラヤン・ムンバイカル インド国ボンベイ400022、サイオン/イー スト、プラテイクシヤナガル6/44
(32) 優先日	1992年1月16日	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉 (外2名)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアリールシクロアルキル誘導体、その製法およびその使用

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 式 I



(I)

(例えば、トランス- (+/-) - 2 - [4, 6-ジメ  
トキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-クロロフェ  
ニル) ) プロパ-2-エノイル] -フェニルシクロヘキ  
サノール) の化合物。

【効果】 本化合物は炎症性疾患に対して活性を示す。

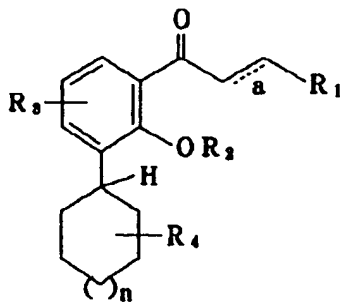
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1

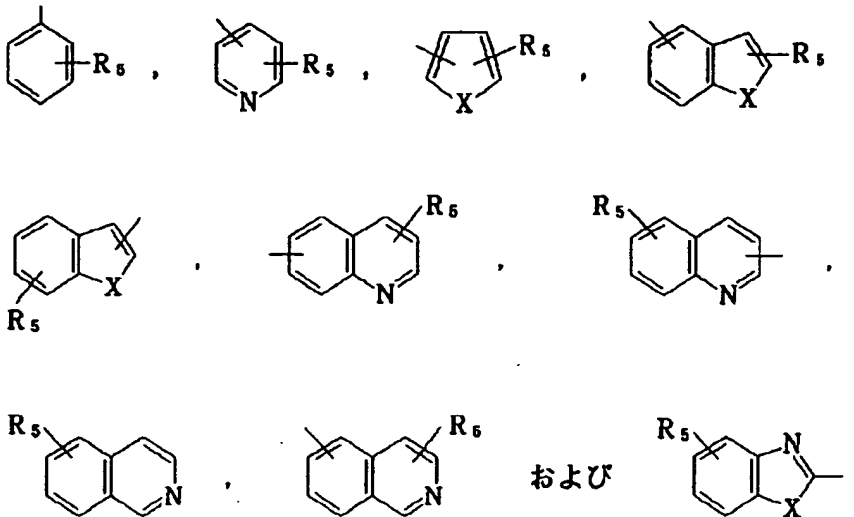
【化1】



(I)

10

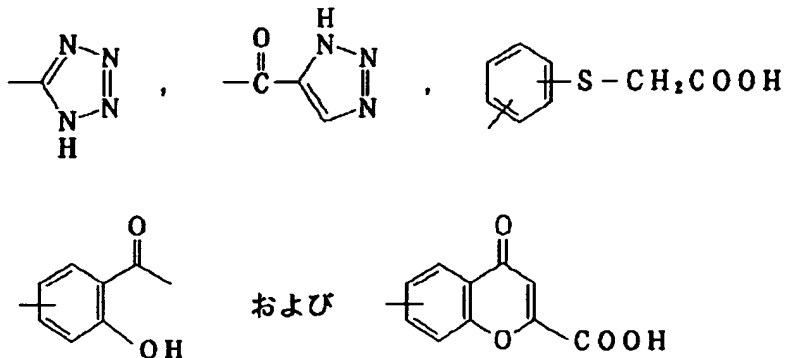
\*



〔式中、 $R_5$ はH、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $-NHC(O)C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-OC_1 \sim C_3$ -アルキル-フェニル、 $-OCH_2-O-$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、※

※ $-O-C(O)-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、 $-NH-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-N-(C_1 \sim C_4$ -アルキル)、および $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $R_6$  (式中、 $R_6$ は

【化3】



から選択された基である) から選択された相互に独立した1個、2個、3個または4個の基でありそしてXは、O、S、N-H、N- $C_1 \sim C_6$ -アルキルである} から選択された基を示し、

$R_2$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

$R_3$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$

-アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、O、H、 $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲンから選択された相互に独立した1個、2個または3個の基であり、

$R_4$ は、H、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $OC(O)-(C_1 \sim C_4$

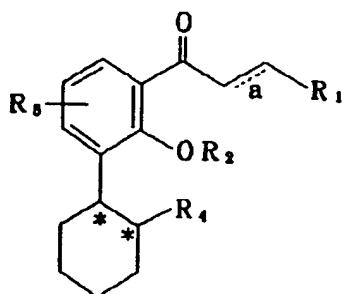
3

4

—アルキル)—NH<sub>2</sub>、OC(O)—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>—アルキル)—NH—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>—アルキル)、OC(O)—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>—アルキル)—N—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>—アルキル)<sub>2</sub>であり、  
nは、0、1または2であり、そしてaは、任意の追加的な単一結合である。

【請求項2】 化合物が式II

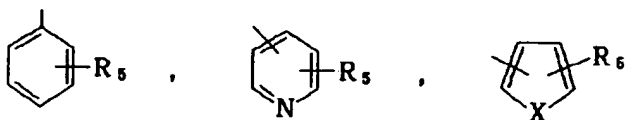
【化4】



10

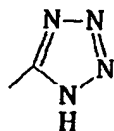
(II)

\*

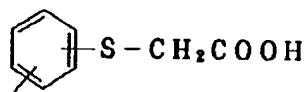


【式中、R<sub>5</sub>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>—アルキル、置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>—アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>—アルコキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>—アルキル—R※ (式中、R※

※は、  
【化6】



または



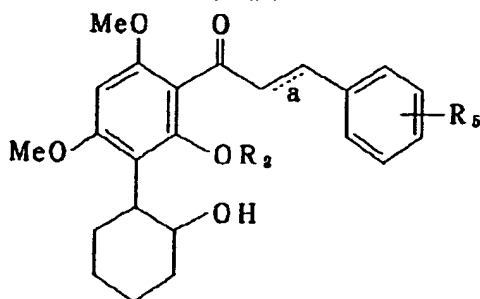
を示す)を示す]であり、

★を示す請求項1または2記載の化合物。

R<sub>4</sub>がH、OHまたは—O—C(O)—(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>—アルキル)—NH<sub>2</sub>を示し、XがO、—NH、S、N—C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>—アルキルを示し、そしてaが任意の追加的な結合★

【請求項4】 化合物が式III

【化7】

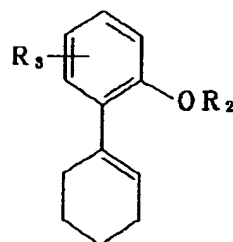


(III)

【式中、R<sub>2</sub>はHまたはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>—アルキルでありそしてR<sub>5</sub>は1個または2個のハロゲンまたは1個または2個のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>—アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>—アルコキシ基を示しそしてaは任意の追加的な単一結合を示す]を有する請求項1~3の何れかの項記載の化合物。

【請求項5】 (A)

【化8】

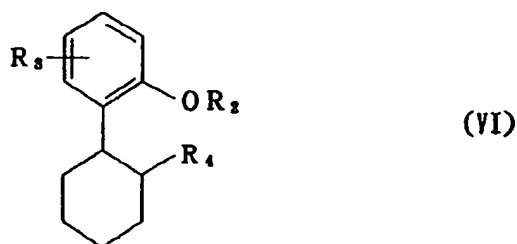


(V)

の化合物をボラン—溶剤複合体で処理し次いで酸化することによってR<sub>4</sub>がOHを示す式VI

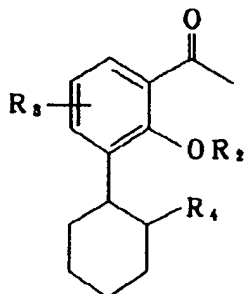
50 【化9】

5



の化合物に変換し、または

(B) 式VIの化合物を得るために、式Vの化合物を過酸\*



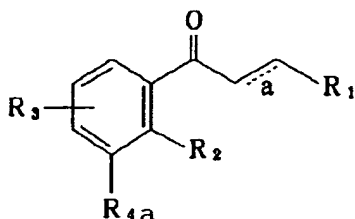
(式中、R3はメチルでありそしてR4はO-C(O)-Meである)の化合物を得、そして

(E) (D)に記載したVIIの化合物を、ルイス酸または脱メチル化剤で処理することにより脱メチル化してR3がHを示しそしてR4がOC(O)Meを示す式VIIの化合物を得、そして

(F) (E)で生成された化合物を希アルカリで処理することによって、R3がHを示しそしてR4がOHを示す式VIIの化合物を生成させ、そして

(G) 式VIIの化合物を、塩基の存在下で適当なアルデヒドで処理することによって、式I (a=追加的な結合)の化合物に変換しそして式I (a=追加的な結合)の化合物の水素添加により式I (a=追加的な結合でない)の化合物を生成させる (明確に説明されていないR1、R2およびR3は式Iにおいて定義した意義を有す)ことからなる請求項1記載の化合物の製法。

【請求項6】 請求項1~4の何れかの項記載の少なくとも1種の化合物の活性量を含有する医薬組成物。 ※



【0004】 1. J. P. 281022

R1=置換されたフェニル

R2=OH

a=単一結合または二重結合

R3=OH

R4a=H、イソプレニルまたはイソペンチル

である式Iaの化合物は、アンドロゲンの過分泌により起る病気、例えば前立腺肥大、男性における脱毛症、尋

6

\*で処理しそしてこのようにして生成されたエポキシドを水素化物試薬で処理し、または

(C) 酸触媒の存在下で適当なアレンをシクロヘキセンオキシドと縮合させることによって式VIの化合物を生成させ、そして

(D) 式VIの化合物を酢酸無水物および鉍酸で処理して式VII

【化10】

※【請求項7】 炎症性疾患、特に慢性炎症性疾患の予防および (または) 治療に対する請求項1~4の何れかの項記載の化合物の使用。

【請求項8】 炎症性疾患、特に慢性炎症性疾患に対して作用を有する医薬組成物を製造するための請求項1~4の何れかの項記載の化合物の使用。

【請求項9】 請求項1~4の何れかの項記載の1種または2種以上の化合物を、場合によっては医薬補助剤および (または) 賦形剤と一緒に、適当な投与形態にすることからなる請求項6記載の医薬組成物の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は、新規なアリールシクロアルキル誘導体、これらの化合物の製法およびこれらの化合物の使用に関するものである。

【0002】 次の一般式Iaのカルコンは、下記する先行文献によって既知である。

【0003】

【化11】

常性ざ瘡または脂漏症の治療に有効である。

【0005】 2. J. P. 026775

R1=置換されたフェニル

R2=H、OH、アセトキシ、カルボキシメトキシまたはメトキシカルボニルメトキシ

R3=OH、メトキシ、ベンジルオキシ、H

R4a=H、イソプレニル、イソペンチル

である式Iaの化合物は、抗ヒアルロニダーゼ活性を有

す。

【0006】3. J.P. 142166

 $R_1$  = 置換されたフェニル $R_2$  = OH、アセトキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボキシメトキシ $R_3$  = OH、メトキシ、H $a$  = 単一結合または二重結合 $R_{4a}$  = イソブチル、イソペンチル、 $n$ -プロピルまたはH

である式I aの化合物は、アルドースレダクターゼ阻害剤として有用であり、白内障、網膜炎、神経疾患または腎疾患のような糖尿病合併症を治療するために使用される。

【0007】4. J.P. 248389

 $R_1$  = 置換されたフェニル $R_2$  = OH $R_3$  = OH $a$  = 二重結合 $R_{4a}$  = H

である式I aの化合物は、アルドースレダクターゼ阻害剤として有用であり、真性糖尿病合併症の治療に有用である。

【0008】5. J.P. 144717

 $R_1$  = 置換されたフェニル $R_2$  = HまたはOH $R_3$  = HまたはOH $a$  = 二重結合 $R_{4a}$  = HまたはOH

である式I aの化合物は、C-キナーゼ阻害剤および抗腫瘍剤として有用である。

【0009】6. EP 150166

 $R_1$  = 置換されたフェニル $R_2$  = H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、CN、カルボキシ、ニトロ $R_3$  = H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、CN、カルボキシ、ニトロ、ヒドロキシ、置換された酢

酸誘導体

 $a$  = 二重結合 $R_{4a}$  =  $R_3$  におけると同じ

である式I aの化合物は、ヒドロキシープロスタグランジンデヒドロゲナーゼに対する阻害作用を有している。これらの化合物は、胃潰瘍および潰瘍性大腸炎のような胃腸疾患に対して強力な局所的活性を有している。他の適用分野は、リウマチ性関節炎、循環疾患、癌、受精能の欠如および細胞調節を包含する。

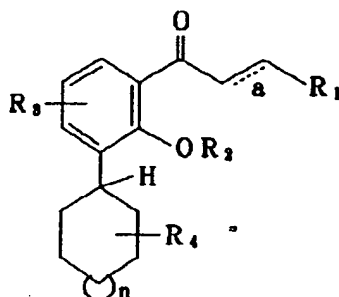
【0010】7. J.P. 167288

 $R_1$  = 置換されたフェニル $R_2$  = H $R_3$  = OH $a$  = 単一結合 $R_{4a}$  = OH

である式I aの化合物は、5-リボキシゲナーゼの選択的阻害剤でありそしてすぐれた抗アレルギー活性を有し、その結果、抗ぜん息、抗炎症および免疫活性薬剤のような安全な抗アレルギー薬剤として有用である。

【0011】本発明は、式I

【化12】



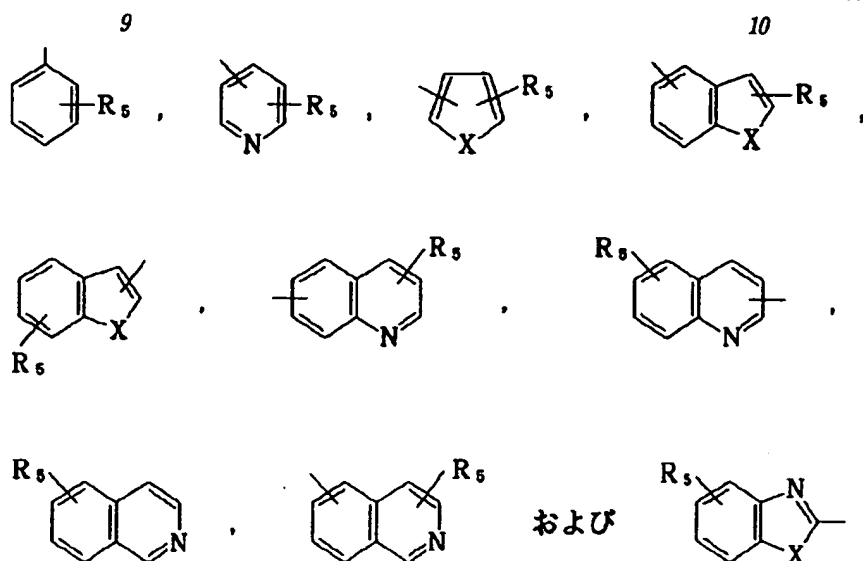
(I)

30

の化合物に関するものである。

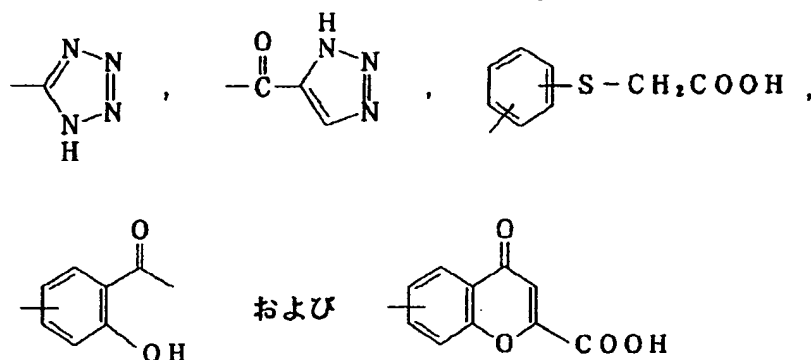
【0012】上記式において、 $R_1$  は、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、置換された $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C(O)O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C(O)OH$ または

【化13】



〔式中、 $R_5$ はH、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $NHC(O)C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-OC_1 \sim C_3$ -アルキル-フェニル、 $-OCH_2-O-C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル- $O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、-\*20

\* $O-C(O)-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、 $-NH-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-N-(C_1 \sim C_4$ -アルキル)、および $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $R_6$  (式中、 $R_6$ は

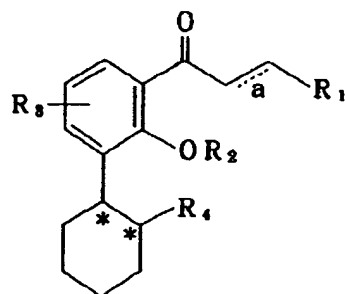


から選択された基である) から選択された相互に独立した1個、2個、3個または4個の基でありそしてXは、O、S、N-H、 $N-C_1 \sim C_6$ -アルキルである) から選択された基を示し、 $R_2$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、 $R_3$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、OH、 $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロゲンから選択された相互に独立した1個、2個または3個の基であり、 $R_4$ は、H、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-O-C(O)-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $OC(O)-(C_1 \sim C_4$ -アルキル)- $NH_2$ 、 $OC(O)-(C_1 \sim C_4$ -アルキル)- $NH-(C_1 \sim C_4$ -アルキル)、 $OC(O)-(C_1 \sim C_4$ -アルキル)- $N-(C_1 \sim C_4$ -アルキル) $_2$ であり、nは、0、1または2であ

り、そしてaは、任意の追加的な単一結合である。

【0013】好ましい化合物は、式II

【化15】

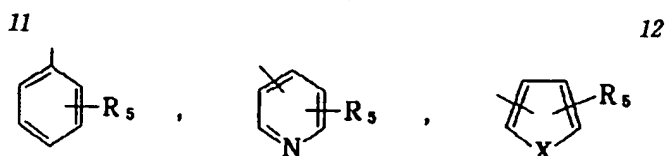


(II)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ およびaは、前述した通りである)の化合物である。

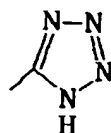
【0014】この化合物の群の中で、 $R_1$ が

【化16】

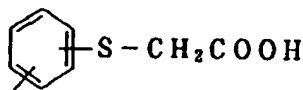


〔式中、 $R_5$ はH、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、置換された $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル- $R_6$  (式中、 $R_6$

$R_6$ は、  
【化17】



または

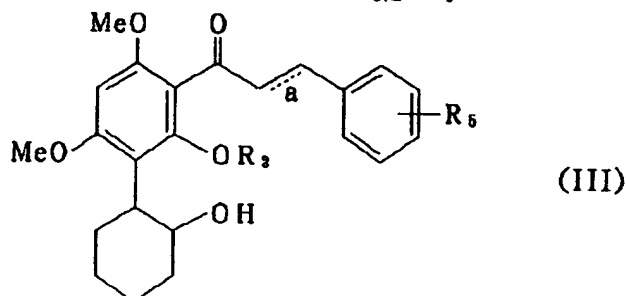


である)を示す]であり、 $R_4$ がH、OHまたは-OC(O)-( $C_1 \sim C_4$ -アルキル)- $NH_2$ を示し、XがO、NH、S、N- $C_1 \sim C_6$ -アルキルを示し、そして※

※aが任意の追加的な結合を示す化合物が好ましい。

【0015】特に好ましい化合物は、式III

【化18】



〔式中、 $R_2$ はHまたは $C_1 \sim C_3$ -アルキルであり、 $R_5$ は1個または2個のハロゲンまたは1個または2個の $C_1 \sim C_6$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基を示し、そしてaは任意の追加的な単一結合を示す]の化合物である。

【0016】上述した置換されたアルキルなる用語は、好ましくは1個のハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノ、カルボニルまたはカルボキシー- $C_1 \sim C_4$ -アルキルにより置換されたアルキル、好ましくは $C_1 \sim C_3$ -アルキルを意味する。

【0017】本発明の化合物は、 $R_4$ の結合点 (例えば $R_4=H$ であるときの式II) および炭素環式環上のアリール基の結合点において、式IIの\*印で示された2個の不斉中心を含有している。それ故に、それぞれシス-(+)、シス-(-)、トランス-(+)およびトランス-(-)として示される4種の異性体が可能である。本発明は、4種の異性体のそれぞれまたは4種の異性体の2種または3種以上の混合物を包含する。

【0018】特に好ましい化合物の例は、次の通りである。

【0019】1. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-クロロフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

2. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2-クロロフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

3. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(3-クロロフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

4. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2-プロモフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

5. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(3-プロモフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

6. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-プロモフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

7. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-フルオロフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

8. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2-メチルフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

9. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2-クロロフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

10. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2-フルオロフェニル))プロプ-2-エノイル]-フェニルシクロヘキサノール

13

-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-メチルフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

10. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2,3-ジクロロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

11. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

12. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

13. トランス-(+)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

14. トランス-(-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

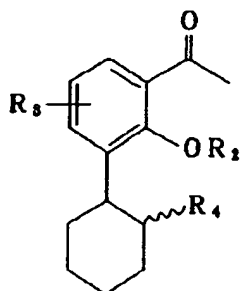
15. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(3-メトキシフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

16. トランス-(-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(3-メトキシフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

17. トランス-(+/-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

18. トランス-(-)-2-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)プロプ-2-エノイル)-フェニルシクロヘキサノール

\*



(式中、R<sub>2</sub>はメチルでありそしてR<sub>4</sub>はO-C(O)-Meである)の化合物を得、そして(E) (D)に記載した式VIIの化合物をルイス酸または脱メチル化剤で処理することにより脱メチル化して、R<sub>2</sub>がHを示しそしてR<sub>4</sub>がOC(O)Meを示す式VIIの化合物を得、そして

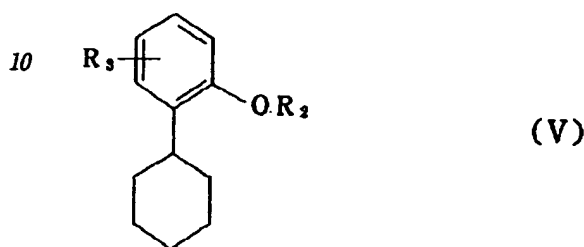
14

\*19. トランス-(+/-)-1-[4,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3-(2-(β-アミノ)アセトキシ)シクロヘキシル]フェニル-1-(3-(3,4-ジメトキシ)フェニル)プロパノン塩酸塩

【0020】本発明の他の目的は、式Iの化合物の製法であり、そしてこの方法においては、

(A) 式V

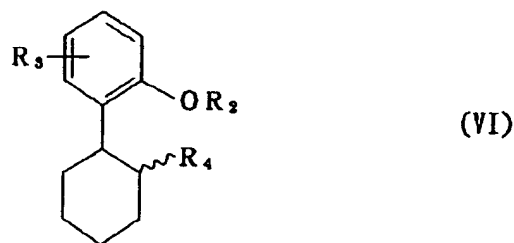
【化19】



(V)

の化合物を、ボラン-溶剤複合体 (borane-solvent-complex) で処理し次いで酸化することによってR<sub>4</sub>がOHを示す式VI

【化20】



(VI)

の化合物に変換し、または

(B) 式VIの化合物を得るために、式Vの化合物を過酸で処理しそしてこのようにして生成されたエポキシドを水素化物試薬で処理し、または

(C) 酸触媒の存在下において適当なアレンをシクロヘキセンオキシドと縮合させることによって式VIの化合物を生成し、そして

【0021】(D) 式VIの化合物を酢酸無水物および鉍酸で処理して式VII

【化21】

(VII)

(F) (E)で生成された化合物を希アルカリで処理することによって、R<sub>2</sub>がHを示しそしてR<sub>4</sub>がOHを示す式VIIの化合物を生成させ、そして

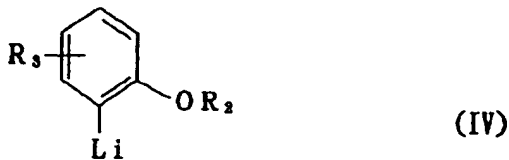
(G) 式VIIの化合物を、塩基の存在下で適当なアルデヒドで処理することによって、式I (a=追加的な結



合)の化合物に変換しそして式I (a=追加的な結合)の化合物の水素添加により式I (a=追加的な結合でない)の化合物を生成させる(明確に説明されていないR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は上述した意義を有す)。

【0022】式Vの化合物は、当業者に知られている方法により製造される。典型的には、これらの化合物は、シクロヘキサノンに対する式IV

【化22】



(式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は上述した意義を有す)のアリーリチウムの付加次いで酸接触脱水により製造される。

【0023】上記反応順次の工程Aの適当なボラン-溶剤複合体は、例えば、ボラン-テトラヒドロフランまたはボラン-ジメチルスルフィドである。酸化は、アルカリ性水素過酸化物を使用して実施することができる。工程Bに対する適当な過酸は、例えばクロロ過安息香酸で

リチウムである。

【0024】工程Cは、アレンとして例えば1,3,5-トリメトキシベンゼンを使用して実施することができる。例えば酸触媒は、塩化アルミニウムである。工程Dに対して必要な鉱酸は、例えば磷酸である。

【0025】工程Eは、例えばルイス酸として三臭化硼素そして脱メチル化剤として金属チオレートを使用して実施することができる。工程Fに対して好ましい希アルカリは、2N水酸化ナトリウム溶液でありうる。工程Gの実施に使用される塩基は、例えば水酸化ナトリウムでありうる。

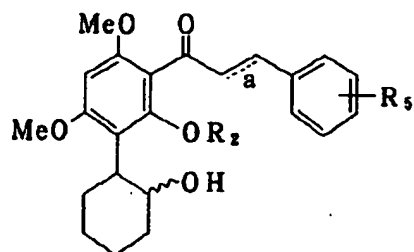
【0026】上記反応工程による生成物は、さらに本発明による化合物に対する反応に対して使用することができる。大部分の該反応は、欧州特許出願0241003に記載されている操作によって実施することができる。出発生成物、中間体および誘導化反応に関する追加的な情報は、前述した特許文献から得ることができる。

【0027】本発明の若干の好ましい化合物の物理的定数は表1に示される通りである。

【0028】

【表1】

表 1



化合物 番 号	$R_5$	$R_2$	$a$	融点 $^{\circ}\text{C}$	旋光の記号
1	H	H	2', 3'	183~185	
2	2-Cl	H	"	204~206	
3	3-Cl	H	"	170	
4	4-Cl	H	"	221	
5	2-Br	H	"	203	
6	3-Br	H	"	171	
7	4-Br	H	"	222	
8	4-F	H	"	215~216	
9	2, 3-Cl <sub>2</sub>	H	"	216	
10	2, 4-Cl <sub>2</sub>	H	"	226~228	
11	2, 6-Cl <sub>2</sub>	H	"	197	
12	2-Me	H	"	199	
13	4-Me	H	"	213	
14	4-OMe	H	"	210	
15	4-Cl	Me	"	175	
16	4-Cl	H	H, H	190	
17	4-F	H	H, H	169	

表 1 (続き)

化合物 番 号	$R_5$	$R_2$	$a$	融点 $^{\circ}\text{C}$	旋光の記号
18	3,4- $\text{Cl}_2$	H	2',3'	202	( $\pm$ )
19	3,5- $\text{Cl}_2$	H	"	227	"
20	2-OMe	H	"	215	"
21	3-OMe		"	178	"
22	3,4-(OMe) $_2$	H	"	194	"
23	2,5-(OMe) $_2$	H	"	185	"
24	2,4-(OMe) $_2$	H	"	224~225	"
25	2,4,6-(OMe) $_3$	H	"	162	"
26	4-COOH	H	"	240	"
27	4-N(CH $_3$ ) $_2$	H	"	187	"
28	4-Cl, 3-NO $_2$	H	"	215	"
29	3-OH	H	"	210	"
30	4-OH	H	"	210	"
31	2-OH	H	"	209	"
32	4-CF $_3$	H	"	177	"
33	4-NHCOCH $_3$	H	"	274	"
34	3,4-(OMe) $_2$	H	H, H	151	"
35	2,4,6-(OMe) $_3$	H	H, H	132	"
36	2-OH	H	H, H	190	"
37	3-OH	H	H, H	63	"
38	4-OH	H	H, H	216	"

表 1 (続き)

化合物 番 号	$R_5$	$R_2$	a	融点℃	旋光の記号
39	3,4-(OH) <sub>2</sub>	H	H, H	201	(±)
40	2-CH <sub>3</sub>	H	H, H	157	"
41	3,4-(OCH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	H	2', 3'	173	"
42	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	"	185	"
43	4-Cl	H	"	231	(+)
44	4-Cl	H	"	231	(-)
45	4-Cl, 3-NO <sub>2</sub>	H	"	235	(+)
46	4-Cl, 3-NO <sub>2</sub>	H	"	235	(-)
47	3-OMe	H	"	191	(+)
48	3-OMe	H	"	191	(-)
49	3,4-(OMe) <sub>2</sub>	H	"	195	(+)
50	3,4-(OMe) <sub>2</sub>	H	"	195	(-)
51	2,3-Cl <sub>2</sub>	H	"	217	(+)
52	2,3-Cl <sub>2</sub>	H	"	217	(-)

【0031】

【表4】

表 1 A

 $R_3=4,6-(OCH_3)_2$ である式IIの化合物

化合物 番 号	$R_1$	a	$R_2$	$R_4$	融点℃	旋光記号
1	2-チエニル	2', 3'	H	OH	179~180	(±)
2	2-フリル	"	H	OH		"
3	4-ニトロフェニル	"	H	-OCOCH <sub>3</sub>	175	"
4	4-シアノフェニル	"	H	-OCOCH <sub>3</sub>	172	"
5	4-クロロフェニル	"	H	-OCOCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -HCl	152	"
6	3,4-ジメトキシ フェニル	"	H	-OCOCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -HCl	136~138	"

【0032】本発明の新規な化合物は、薬理学的モデルで試験した場合に、重要な薬理学的活性を示す。上記表の化合物4を代表的化合物として実施例において使用した。

【0033】実施例において証明されるように、本発明の化合物は、抗炎症性を有す。化合物は、特にリボキシゲナーゼおよび（または）ロイコトリエン、インターロイキンおよび蛋白キナーゼのような内因性分子により媒介される応答を阻害または拮抗するために使用される。本発明の化合物は、単独でまたは適当な処方形態で、炎症疾患、特にリウマチ性関節炎、骨関節炎、ぜん息および悪性腫瘍のような慢性炎症疾患の治療における医薬として使用される。したがって、本発明の他の目的は、本発明の1種または2種以上の化合物の活性量を投与することによって、上述した炎症疾患を治療および防止するための使用および使用方法である。さらに、上述した1種または2種以上の化合物を含有する医薬組成物が本発明の要旨である。該医薬組成物は、当業者に知られている方法により製造しそして投与することができる。

【0034】以下の実施例および特許請求の範囲の要旨は、本発明を説明する。

#### 実施例1

単離されたモルモット回腸のロイコトリエン誘発収縮の阻害

体重300～350gの何れかの性別のモルモットを、水酸化アルミニウムゲルおよび卵アルブミンの懸濁液で感作する。21日後に、それぞれの動物を、空気を通さない透明なアクリル樹脂室中で0.5%卵アルブミンエアゾルにさらしそしてアレルギー気管支収縮を発現した\*

\*動物のみを、さらに実験するために選択した。

【0035】動物を、抗原性露出後1週間試験しそしてそれから頭強打しそして頸動脈を切断することにより犠牲にする。肺を速やかに取出しそして37℃に保持された通気タイロッド (Tyrode) 溶液中におく。肺を一樣なストリップに切断しそしてそれぞれのストリップを、37℃に保持されたタイロッド溶液の存在下でアイソニックトランスデューサーを経て電位差計レコーダーに連絡された単離されたモルモット回腸を含有する器官浴中に入れる。30分の安定期間後に、ヒスタミンに対する回腸の反応性を、ヒスタミン100～200ng/mlでチャレンジすることにより確認する。それから、灌流液を、アトロピン ( $10^{-7}$ M)、メピラミンマレエート ( $10^{-7}$ M) およびメチルセルギド ( $10^{-7}$ M) を含有するタイロッド溶液で置換する。3分後に、肺ストリップを、卵アルブミン (25μg/ml) によりチャレンジしそしてロイコトリエンの放出を回腸の緩慢な収縮により監視する。プラトーが達成されたとき、回腸を10～15分収縮させる。次に、試験化合物 (表1の化合物4) を加えて弛緩を観察する。ロイコトリエン拮抗の特異性は、ヒスタミン、アセチルコリンおよびKClのようなアゴニストでモルモット回腸の収縮を誘発することにより測定する。リボキシゲナーゼ生成物誘発収縮に対して特異的作用を有する化合物は、普通、ヒスタミン、アセチルコリンおよびKCl誘発収縮の阻害を示さない。データは表2に示される通りである。

【0036】

【表5】

表 2

ロイコトリエンで予備収縮された単離されたモルモット回腸に対する化合物4の作用

濃度 (M)	弛緩%	App. $IC_{50}$ (M)
$1.2 \times 10^{-6}$	36.8	
$1.68 \times 10^{-6}$	50.5	$1.68 \times 10^{-6}$
$2.4 \times 10^{-6}$	62.4	
$7.2 \times 10^{-6}$	68.0	

$7.11 \times 10^{-5}$ MまでヒスタミンおよびKCl誘発収縮に対する作用なし。

【0037】本発明の新規な化合物の代表例としての化合物4は、ロイコトリエンにより誘発された収縮を阻害する。

【0038】実施例2

ラットにおける綿ベレット肉芽腫の阻害

このモデルは、人工的に誘発された肉芽腫を阻害する化合物の可能性の評価を可能にする。カラゲーニン含浸した綿ベレットの移植は、容易に解剖される大きな明確な肉芽腫を生成する。化合物の力価は、肉芽腫組織形成の減少を測定することにより評価される。

【0039】食塩水およびカラゲニン綿ペレットの製造：40mgの重量の綿毛ペレットを、滅菌に対して使用する。半数のペレットを食塩水にそして残りのペレットを1%水溶液 (Viscarin<sup>1</sup> type 402, Marine Colloids Inc. Springfield) に、よく吸収するまで浸漬し、僅かに絞って過剰の食塩水およびカラゲニンを除去する。

【0040】ペレットを、ランプ下で一夜乾燥する。42~44mgの重量範囲のペレットを選択する。

【0041】動物の調製：ラット（1群中6匹の雄または雌のラット、Charles River, Wistar, 体重140~150g）をエーテルを麻酔する。背部をそり、そして清浄化し、アルコールでふきそして下部中央背部において1cmの切り口をつくる。小さな溝を鈍針子を使用して左右双方的につくりそして1個の綿ペレットをそれぞれ\*

\*の溝に入れる。切り口から空気を除去しそして傷を縫う。試験化合物は、0.5%カルボキシメチルセルローズ中で製造しそして1日当たり10、20および30mgの投与量で7日間経口的に投与する。7日目の最後の投与の3時間後に、動物を犠牲にする。背側の中央線に沿って皮膚を切りそして両後部方向に体壁から脱皮することによってペレットを取出す。ペレットの重量を計りそしてそれからペレットを一夜140℃の乾燥かま中におく。それから、乾燥重量を記録しそして湿潤重量および乾燥重量からもとのペレット重量を差し引くことによって、肉芽腫の量を評価する。データを、左および右の重量の差を使用して評価する（表3参照）。

【0042】

【表6】

表 3

ラットにおける綿ペレット肉芽腫に対する化合物4の作用

処 理	投 与 量 mg/kg, p. o. × 5	肉芽腫の阻害%	
		湿潤重量	乾燥重量
化合物4	10	21	35.6
	20	54	89.0
	30	64	82.8
ヒドロコルチソン	30	20.5	37.5

【0043】本発明の化合物の代表例としての化合物4は、カラゲニンにより誘発された肉芽腫形成を阻害する。

#### 【0044】実施例3

モルモットの微小アナフィラキシーショックの阻害  
体重300~350gの何れかの性別のモルモットを、A1(OH)<sub>2</sub>ゲル上に吸収された卵アルブミンで感作する。感作の21日後に、それぞれの動物を空気を通さない透明なアクリル樹脂室中に入れそしてEEL噴霧器により0.5%卵アルブミンエアゾルにさらす。EEL噴霧器は、それを、水トラップおよびダイヤル型血圧計により180mmHgの一定の空気圧の加圧空気に連結させることにより操作される。秒で表わしたぜん息の開始の時間および分で表わした回復期間を記録する。

【0045】それぞれの動物を、15日の間隔で卵アル

30 プミンエアゾルにさらして抗原に対する動物の一定の反応性を維持する。3回のこのような露出後に、動物を薬剤処理にうけしめる。実験の日において、10匹の動物からなるモルモットの一群は、比較対照露出として、0.5%卵アルブミンエアゾルのみに露出させる。10匹のモルモットの他の群は、抗原に露出する30分前にインドメサシン10mg/kgで腹腔内処理する。さらに、10匹のモルモットの他の群は、インドメサシン10mg/kgで腹腔内予備処理しそしてインドメサシン予備処理30分後に試験化合物（20mg/ip）を注射する。試験化合物の投与15分後に、動物を0.5%卵アルブミンエアゾルにさらす。それぞれの群の開始時間、回復期間を記録する（表4参照）。

【0046】

【表7】

表 4

モルモットの微小アナフィラキシーショックに  
対する化合物4の作用

処 理	開始時間(秒)	回復期間(分)
比較対照群	75+8.7	37+3.4
インドメサシン処理群 10mg/kg, i. p.	82.4+11.5	147.8+3.5
本発明の化合物4 (20mg/kg, i. p.) + インドメサシン(10mg/kg, i. p.) で 予備処理	149.2+25.1	77.6+4.7

【0047】本発明の新規な化合物の代表例としての化合物4は、卵アルブミンエアゾルにさらした後、ロイコトリエンにより誘発された気管支収縮から動物を保護する。

【0048】実施例4

IL-1放出ヒト単核細胞の阻害

ヒト血液からの単核細胞の精製

ヒト血液10mlを、3.8%のクエン酸ナトリウムの溶液1mlを含有する注射器を使用して肘前血管から注意深く取り出す。PM16 (Serva Heidelberg, FRG) 10mlでうすめそしてLymphoprep<sup>®</sup> (Molter GmbH) 15mlで処理した後、試料を、20℃で40分400×gで遠心分離する。Lymphoprepと血漿との間で白色リングを形成する単核細胞を、注意深く注射器によって吸引し、PM16で1:1にうすめそして再び10分400×gで遠心分離する。この上澄液を、追加的にL-グルタミン300mg/リットル、RPMI 1640 25ミリモル/リットルを含有し、追加的にL-グルタミン300mg/リットル、HEPES 25ミリモル/リットル、ストレプトマイシン100μg/mlおよびペニシリン100μg/mlを含有するRPMI 1640 (Gibco, Berlin, FRG) 10mlで洗浄する。最後に、コルターカウンターITを使用して、細胞懸濁液を5×10<sup>6</sup>細胞/mlに調節する。細胞は、リンパ球約90%および単核細胞10%からなる。

【0049】試験管内におけるヒト単核細胞からのインターロイキン1の刺激

試験化合物を含有するDMSO/水(1:10、v/v) 10μlを、5×10<sup>6</sup>の単核細胞を含有する懸濁液480μlに加える。IL-1の合成は、LPS (Salmonella abortus equi, Sigma) 0.5μgを含有するDMSO/水(1:10、v/v) 10μlの添加により刺激する。37℃で18時間培養した後、試料を0℃に冷却しそしてテーブル遠心機で1分遠心分離する。上澄液の一部25μlを、商業的に入手できる125-J-IL

20 アルファ放射免疫測定キット (Amersham/UK) を使用してIL-1アルファ活性についておよび特定の試験キットを使用して同様な方法でIL-1ベータ活性について検査する。比較対照実験は、試験化合物なしにまたは試験化合物としてシクロヘキサミドを使用して上述したように遂行する。

【0050】LPS刺激IL-1アルファの阻害剤としての化合物4の作用(200~300nモル/リットル)は、図1に示される通りである。

【0051】本発明の化合物の代表例としての化合物4は、試験管内において、ヒト単核細胞からのLPS刺激IL-1アルファ放出を阻害する。本発明の化合物は、以下に記載するようにして製造される。

【0052】実施例5

1- (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) シクロヘキセンの製造: R<sub>1</sub>=4, 6-ジメトキシでありそしてR<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>である式Vの例

2, 4, 6-トリメトキシプロモベンゼン(1当量)を、窒素下でフレイム乾燥した三頸フラスコに入れる。乾燥テトラヒドロフラン(THF) (988ml)を加えそして反応混合物を-30℃に冷却する。ヘキサン(商業用)中のn-BuLi(1.3当量)を滴加しそして添加後、反応混合物を30分攪拌する。この段階における薄層クロマトグラフィー検査は、金属化反応の完了を示す。乾燥THFの等容量でうすめたシクロヘキサノン(1.1当量)を、-30℃で反応混合物に加えて反応混合物を-30℃でさらに1時間攪拌しそして次に反応混合物を室温にする。水(150ml)を加えて酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を、無水の硫酸ナトリウム上で乾燥し次に濃縮する。残留物を、ジクロロメタンにとりそして接触量のp-トルエンスルホン酸(9g)と一緒に30分攪拌する。ジクロロメタン層を、重炭酸ナトリウム溶液次いで水で洗浄し次に乾燥する。残留物を、ジイソプロピルエーテルから結晶化して融点127℃の標記化合物を得た。収率64.7%。

## 【0053】実施例6

トランス- (±) -2- (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) シクロヘキサノールの製造:  $R_1 = CH_3$  であり、 $R_2 = 4, 6$ -ジメトキシでありそして  $R_4 = OH$  である式VIの例

式Vの化合物 (実施例5からの) (1当量) を、水酸化硼素ナトリウム (4当量) および乾燥THF (2, 200ml) と一緒にする。反応混合物を、窒素下で0℃に冷却しそして三弗化硼素エーテレート (5.1当量) を滴加する。添加完了後に、温度を50℃に上昇しそして30分攪拌する。反応混合物を、室温に冷却しそして水を滴加して過剰のジボランを分解する。有機ボランを、30%  $H_2O_2$  (248ml) および3M NaOH (248ml) 溶液の同時添加により酸化する。添加後、反応混合物を、50℃で3時間加熱する。酸化の完了後、反応混合物を水でうすめそして酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を、乾燥しそして濃縮する。粗製生成物を、石油エーテル中の酢酸エチル10%を使用してシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製する。融点123℃。収率: 52%。

## 【0054】実施例7

トランス- (±) -1- [3- (2-アセトキシ) シクロヘキシル-2, 4, 6-トリメトキシ] フェニル-1-エタノールの製造:  $R_1 = 4, 6$ -ジメトキシであり、 $R_2 = CH_3$  でありそして  $R_4 = O-CO-CH_3$  である式VII  
実施例6からの生成物 (1当量) を、乾燥塩化メチレン (1520ml) にとる。酢酸無水物 (25当量) および燐酸 (152ml) をを加えそして室温で1時間攪拌する。反応混合物がアルカリ性になるまで炭酸ナトリウム溶液を加えそしてジクロロメタンで抽出することにより、反

## 【0055】実施例8

トランス- (±) -1- [3- (2-アセトキシ) シクロヘキシル-4, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ] フェニル-1-エタノールの製造:  $R_2 = H$  であり、 $R_3 = 4, 6$ -ジメトキシでありそして  $R_4 = O-CO-CH_3$  である式VIIの化合物

実施例7からの生成物 (1当量) を、乾燥ジクロロメタン (5.450ml) にとりそして0℃に冷却する。三臭化硼素 (1.1当量) を、注射器で加えそして0℃で1時間攪拌する。水を注意深く加えそして生成物を、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次に無水の硫酸ナトリウム上で乾燥する。粗製生成物を、酢酸エチルから結晶化させる。融点151℃。収率: 70~71%。

## 【0056】実施例9

トランス- (±) -2- [3-アセチル-4, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ] フェニルシクロヘキサノールの製造:  $R_2 = H$  であり、 $R_3 = 4, 6$ -ジメトキシであ

り、 $R_4 = OH$  である式VII

実施例8からの生成物 (1当量) を、窒素雰囲気下でメタノール性水酸化カリウム溶液 (20当量、MeOH: 水=3:1) と一緒に6時間攪拌する。反応混合物を、希HClで酸性にしそして沈殿を濾去し、洗浄し、乾燥し次に酢酸エチルから結晶化させる。融点161℃。収率: 88~89%。

## 【0057】実施例10

トランス- (±) -2- (4, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3- (3- (4-クロロフェニル) -プロポ-2- (E)-エノイル) ) フェニルシクロヘキサノールの製造:  $R_1 = 4$ -クロロフェニルであり、 $a =$  別な結合であり、 $R_2 = H$  であり、 $R_3 = 4, 6$ -ジメトキシでありそして  $R_4 = OH$  である式IIの化合物

実施例9からの生成物 (1当量) を、4-クロロベンズアルデヒド (3当量) および10%アルコール性水酸化ナトリウム (30当量) と一緒に室温で24時間攪拌する。反応混合物を、0℃で希HClで酸性にしてpH5となしそしてオレンジ色の沈殿を濾過によって集める。エチルアルコールから再結晶させる。融点221℃。収率: 68%。

## 【0058】実施例11

トランス- (±) -2- (4, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-3- (3- (4-クロロフェニル) プロパノイル) ) フェニルシクロヘキサノールの製造:  $R_1 = 4$ -クロロフェニルであり、 $a =$  結合でなく、 $R_2 = H$  であり、 $R_3 = 4, 6$ -ジメトキシでありそして  $R_4 = OH$  である式II

実施例10からの生成物を、水素下においてエチルアルコール中で10% Pd/c (5モル%) を使用して一夜攪拌する。触媒を濾去しそして溶剤を濃縮して生成物を得る。融点190℃。収率: 90%。

## 【0059】実施例12

トランス- (±) -2- [2, 4, 6-トリメトキシ] フェニルシクロヘキサノールの他の製造:  $R_2 = CH_3$  であり、 $R_3 = 4, 6$ -ジメトキシでありそして  $R_4 = OH$  である式VI

2, 4, 6-トリメトキシベンゼン (1当量)、シクロヘキセンオキシド (1.5当量) および乾燥ジクロロメタン (840ml) を、攪拌器を具備した三頸丸底フラスコに入れる。反応混合物を、-78℃に冷却しそして塩化アルミニウム (1.5当量) を、1時間にわたり小量ずつ加える。攪拌をさらに3時間つづける。反応混合物を水の添加により処理しそして酢酸エチルで抽出する。粗製生成物を、石油エーテルから結晶化させる。融点123℃。収率: 63~64%。

## 【0060】実施例13

(±) -トランス-2- (2, 4, 6-トリメトキシ) フェニルシクロヘキサノールの分割:  $R_2 = H$  であり、 $R_3 = 4, 6$ -ジメトキシであり、そして  $R_4 = OH$  である式



## VIの化合物

(±) トランス-2-(2,4,6-トリメトキシ)フェニルシクロヘキサノール (50.0 g, 0.18797 mol)、3-ニトロフタル酸無水物 (26.299 g, 0.18797 mol) およびピリジン (42.18 ml, 2.78 × 0.18797 mol) を、N<sub>2</sub>雰囲気下で3時間100°に加熱する。反応混合物を、0°に冷却し、2N HClで中和しそして得られた生成物をクロロホルムで抽出する。溶剤の蒸発後の残留物を、メタノール (400 ml) から結晶化させてR<sub>1</sub>が3-ニトロフタリルオキシである式VIの化合物の結晶 (59.0 g, 融点198~200°) を得る。この半酸 (0.1285 mol) を、蒸気浴上でメタノール (250 ml) 中で (+) シンコニン (37.85 g, 0.1285 mol) で30分処理する。溶剤を減圧下で除去しそして残留塩 (96.5 g, OR(+) 84.75° (Hg, 578)) を、酢酸エチル-石油エーテル (1:1, 1400 ml) から結晶化させて結晶 (45.0 g, OR(+) 75.11° (Hg, 578)) および母液から結晶 (50.0 g, OR(+) 97.30° (Hg, 578)) を得る。

【0061】さらに、結晶 (45.0 g) を、酢酸エチル-石油エーテルから結晶化 (3回) させて、シンコニン塩 (31.0 g, OR(+) 71.08° (Hg, 578)) を得る。0℃で2N HClで処理して、R<sub>1</sub>が3

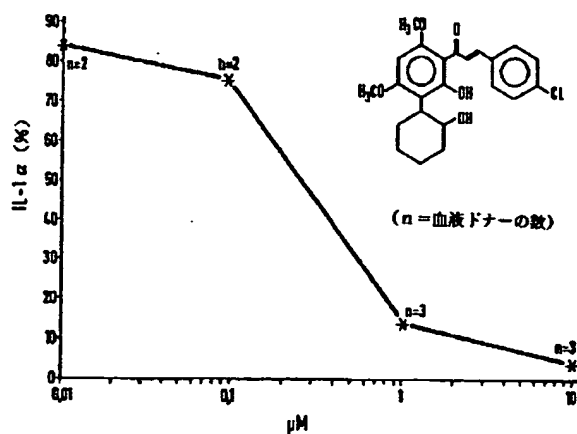
-ニトロフタリルオキシである式VIの分割された (-) 化合物 (16.1 g, OR(-) 37.15° (Hg, 578)) を得る。この半酸をメタノール-水 (1:2, 587 ml) 中の7.5% KOH溶液で還流温度で加水分解し次いで生成物を酢酸エチル-石油エーテル (24:160 ml) から結晶化させて、(-) トランス-2-(2,4,6-トリメトキシ) フェニルシクロヘキサノール (7.0 g, OR(-) 43.43° (Hg, 578)) を得る。

10 【0062】母液 (50.0 g) を、0°で2N HClで処理しそして生成物を酢酸エチル-石油エーテルからの結晶化 (3回) にうけしめて、R<sub>1</sub>が3-ニトロフタリルオキシである式VIの分割された (+) 化合物 (15.1 g, OR(+) 35.65° (Hg, 578)) を得る。この半酸を、メタノール-水 (1:2, 548.5 ml) 中の7.5% KOH溶液で還流温度で60時間加水分解し次いで生成物を酢酸エチル-石油エーテル (25:150 ml) から結晶化させて (+) トランス-2-(2,4,6-トリメトキシ) フェニルシクロヘキサノール (7.24 g, OR(+) 42.30° (Hg, 578)) を得る。

【図面の簡単な説明】

【図1】LPS刺激IL-1アルファの阻害剤としての化合物4の作用を示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C07C 69/157

識別記号

庁内整理番号

8018-4H

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 ランガラジャン・バスマティー

インド国ボンベイ400094. アヌーシャクテ

イナガル. グルマルグ9-エイ

(72) 発明者 アフタブ・ダウツドバイ・ラクダワラ

インド国ボンベイ400011. ドクターエイ・

ネアロード. カバディアマンシヨン11

(72)発明者 マンダキニ・ピターラオ・シロール  
インド国セイン400601. ニアーシユリーラ  
ングソサイエテイ. プリンダパン4/1

(72)発明者 バンシ・ラル  
インド国ボンベイ400082. ムランドノウエ  
スト. アドバニアパートメンツ30

(72)発明者 ユルゲン・ブルームバハ  
ドイツ連邦共和国デー-6272ニーデルンハ  
ウゼン. ファザネンヴェーク8

(72)発明者 クラウス・ウルリツヒ・ヴァイトマン  
ドイツ連邦共和国デー-6238ホフハイム・  
アム・タウヌス. アム・ドムヘルンヴァル  
ト18

(72)発明者 ロバート・ライダー・パートレット  
ドイツ連邦共和国デー-6100ダルムシュタ  
ット. シュミットヴェーク23